

# ИНФОРМАЦИЯ УП «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### **ИНГИБИТОРЫ 5-АЛЬФА РЕДУКТАЗЫ**

#### ***Повышение риска развития высокозлокачественных опухолей***

Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) был проведен анализ двух крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний – The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) и Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE). Данные исследования имели своей целью оценку способности ингибиторов 5-альфа редуктазы (финастерида и дутастерида) снижать риск развития рака простаты при приеме в дозе 5 мг на протяжении 7 лет финастерида и в дозе 0,5 мг на протяжении 4 лет дутастерида у мужчин от 50 лет. В целом в испытаниях было продемонстрировано снижение риска развития рака простаты, однако данное снижение было достигнуто за счет снижения частоты развития низкоквалифицированных форм опухолей простаты и при этом в обоих испытаниях было выявлено повышение частоты развития высокозлокачественных опухолей предстательной железы на фоне приема финастерида и дутастерида.

Испытание PCPT представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое испытание на 18 882 пациентах мужского пола в возрасте от 55 лет, у которых результаты пальцевого ректального исследования не выявили наличие патологии, а уровень ПСА составлял  $\leq 3$  нг/мл. В испытание не включались пациенты с высоким риском развития рака простаты (ранее имевшие по результатам биопсии высокозлокачественную интраэпителиальную неоплазию простаты). В испытании проводилось сравнение частоты развития рака простаты в группе, принимавшей финастерид в дозе 5 мг ( $n=9423$ ), по сравнению с группой, принимавшей плацебо ( $n=9459$ ) на протяжении 7 лет. Результатами испытания было продемонстрировано 26%-ое снижение общего риска развития рака простаты по сравнению с плацебо ( $p<0,0001$ ). Снижение было достигнуто по формам рака с низкой степе-

нью злокачественности (6 и менее баллов по шкале Глисона). Однако в группе финастерида было выявлено повышение частоты случаев развития рака, имеющих 8 – 10 баллов по данной шкале, что соответствует высокой степени смертельного исхода, на 1,8% по сравнению с 1,1 % для группы плацебо.

Испытание REDUCE представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, мультицентровое испытание по оценке эффективности и безопасности дутастерида по снижению риска развития рака простаты у мужчин в возрасте 50-75 лет, у которых предполагался повышенный риск развития рака простаты. В исследование было включено 8231 мужчин, из которых 4126 получали плацебо и 4105 – дутастерид в дозе 0,5 мг на протяжении 4 лет. Результатами испытания было продемонстрировано 23%-ое снижение общего риска развития рака простаты по сравнению с плацебо ( $p<0,0001$ ). Снижение было достигнуто только по формам рака с низкой степенью злокачественности (6 и менее баллов по шкале Глисона). Однако в группе финастерида было выявлено повышение частоты случаев развития рака, имеющих 8 – 10 баллов по шкале Глисона, что соответствует высокой степени смертельного исхода, на 1 % по сравнению с 0,5 % для группы плацебо.

Раздел «Предостережения» на основании анализа вышеуказанных данных клинических испытаний дополняется следующей информацией для медицинских работников:

- Ингибиторы 5-альфа редуктазы могут повышать риск развития высокозлокачественных опухолей простаты.

- До назначения ингибиторов 5-альфа редуктазы должны быть проведены необходимые исследования для исключения иной урологической патологии, включая рак простаты, которая по симптоматике может напоминать доброкачественную гиперплазию простаты.

- Прием ингибиторов 5-альфа редуктазы на протяжении 6 месяцев может приводить приблизительно к 50%-му снижению уровня ПСА; однако у разных пациентов степень снижения ПСА может варьировать. Исходя

из этого, любое подтвержденное повышение уровня ПСА на фоне приема ингибиторов 5-альфа редуктазы может являться признаком наличия рака предстательной железы. Пациент в этом случае должен быть тщательно обследован, даже если имеющееся у него значение ПСА находится в пределах нормы для мужчин, не принимающих ингибиторы 5-альфа редуктазы.

• Ингибиторы 5-альфа редуктазы не одобрены для применения с целью предотвращения рака простаты.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. FDA Drug Safety Communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer. – 06.09.2011.

2. FDA. Questions and Answers. 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer. – 06.09.2011.

#### **ЗИВОКС (линезолид)**

##### **Серьезные побочные реакции со стороны ЦНС при реакциях лекарственного взаимодействия**

Линезолид является первым представителем нового класса антибиотиков, оксазолидинов, характеризующихся выраженной антибактериальной активностью в отношении грамм-положительных бактерий, включая метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, пенициллин-резистентные пневмококки и ванкомицин-резистентные энтерококки. В ходе пострегистрационного мониторинга Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) был получен ряд сообщений о случаях развития серьезных побочных реакций со стороны центральной нервной системы при назначении линезолида (Зивокса®) пациентам, принимающим серотонинергические лекарственные средства. Несколько случаев привели к летальному исходу.

Линезолид изначально был разработан как психотропное средство с антидепрессантной активностью, однако впоследствии были выявлены его специфические противомикробные свойства и ЛС в последующем изучался и позиционировался как антибиотик. На сегодняшний день механизм реализации данного взаимодействия точно не известен, однако наиболее вероятно он связан со способностью линезолида оказывать обратимое ингибирующее действие на моноаминокси-

дазу А - фермент, разрушающий биогенные амины в синапсах нервной системы. С учетом специфики распространенности двух подтипов МАО (МАО А и МАО В) в центральной и периферической нервной системе, токсические реакции на фоне приема линезолида, обусловленные данным ингибирующим действием, могут наблюдаться со стороны ЦНС только при дополнительном назначении одного и более лекарственных средств, влияющих на обмен серотонина. Со стороны периферической нервной системы – при употреблении в пищу продуктов питания, содержащих большие количества тирамина. При одновременном назначении линезолида и психотропных серотонинергических лекарственных средств происходит значительное повышение содержания серотонина в центральной и периферической нервной системе с гиперактивацией синаптических 5-НТ рецепторов, что и приводит к развитию токсических эффектов, включая серотониновый синдром (серотониновую токсичность). Лекарственные средства, способные ингибировать МАО, включая линезолид, могут повышать синаптические концентрации биогенных аминов (например, допамина, норадреналина и серотонина), однако только при одновременном назначении с серотонинергическими лекарственными средствами синаптические концентрации серотонина могут достигать уровня токсических.

Серотониновый синдром характеризуется нарушениями психического статуса, гиперактивностью автономной нервной системы, нервно-мышечными нарушениями и по степени выраженности варьируется от незначительных нарушений до жизнеугрожающих состояний, включая летальный исход (таблица 1).

До сегодняшнего дня не проводилось рандомизированных контролируемых или когортных испытаний, направленных на оценку частоты развития серотониновой токсичности у пациентов, одновременно получающих линезолид и серотонинергические лекарственные средства. В ходе III фазы дорегистрационных клинических испытаний среди небольшой группы в 52 пациента, одновременно принимавших линезолид и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), случаев развития серотонинового синдрома выявлено не было. Однако из 2 222 документированных случаев развития серотониновой токсичности, содержащихся в базе данных FDA

Таблица 1 – Симптоматические проявления серотонинового синдрома различной степени тяжести

Легкая	Умеренная	Тяжелая
Тахикардия Тремор Потоотделение Мидриаз Миоклонус Акатизия Гиперрефлексия	Гипертензия Гипертермия Гиперактивный кишечный шум Индукированный клонус Окулярный клонус Возбуждение Заторможенность речи	Нестабильность автономной нервной системы Делирий Мышечная ригидность Метаболический ацидоз Рабдомиолиз Почечная недостаточность Судороги ДВС-синдром

по учету побочных реакций лекарственных средств, 29 случаев, по данным Lawtence et al., 2006, были связаны с назначением линезолида. Из данных случаев 13 привели к госпитализации. Наиболее частыми из одновременно назначаемых с линезолидом лекарственных средств в выявленных случаях являлись СИОЗС. В медицинской литературе содержится описание 17 случаев проявления признаков серотониновой токсичности у пациентов, которым линезолид назначался на фоне приема СИОЗС. Согласно результатам ретроспективного анализа серии случаев в клинике Майо (Рочестер, Миннесота), проведенного Taylor et al., 2006, частота серотониновой токсичности на фоне приема линезолида и СИОЗС составила 3%. Период, в ходе которого развивались симптомы, варьировался от 24 часов до 3 недель. Состояние пациентов улучшалось в среднем через 1-5 дней после отмены одного или двух ЛС, взаимодействие которых приводило к развитию серотониновой токсичности.

Следует подчеркнуть, что для медицинских специалистов, не работающих в области психиатрии, свойство линезолида ингибировать моноаминоксидазу А (ИМАО) может являться совершенно неожиданным. Лекарственные средства со свойствами ИМАО, как правило, назначаются исключительно специалистами психиатрического профиля, в связи с чем особенности их назначения, сопряженные риски и характерные токсические реакции могут представлять собой малоизвестные аспекты фармакотерапии для специалистов других профилей, в особенности применительно к антибиотикотерапии. Известно, что одновременное назначение серотонинергических лекарственных средств и любых соединений, обладающих свойствами ИМАО, является недопустимым в виду серьезности возможных осложнений. Линезолид также не должен назначаться на фоне приема серотонинергических лекарственных средств

(перечень в таблице 2), однако, принимая во внимание жизнеугрожающий характер ряда состояний, являющихся показаниями к его применению и требующих незамедлительной специфической антибактериальной терапии, выделяют следующие показания, при которых ожидаемая терапевтическая польза может превышать риск развития осложнений в результате необходимости приема линезолида на фоне лекарственных средств, перечисленных в таблице 2:

- лечение инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными штаммами *Enterococcus faecium* (VRE);
- лечение нозокомиальной пневмонии и осложненных инфекций кожи и подкожных тканей, включая случаи, вызванные метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

В целях снижения риска развития серотониновой токсичности инструкция по медицинскому применению линезолида будет дополнена регуляторными органами следующей информацией для медицинских специалистов в отношении данного осложнения и рекомендациями по назначению линезолида с учетом риска серотониновых токсических реакций:

- Линезолид (Зивокс®) может вступать в реакции взаимодействия с психотропными серотонинергическими лекарственными средствами, результатом которых могут быть серьезные токсические реакции со стороны ЦНС.

• В экстренных клинических ситуациях, требующих незамедлительного назначения линезолида, в том числе для спасения жизни пациента, следует оценить возможность назначения альтернативной терапии и соотносить терапевтическую пользу от назначения линезолида с риском развития серотониновой токсичности. Если линезолид необходимо назначить пациенту, принимающему серотонинергическое лекарственное

Таблица 2 – Психотропные ЛС с серотонинергической активностью

МНН	Торговые наименования
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
Пароксетин	Паксил, Паксил CR, Пексева, Аркетис, Рексетин
Флувоксамин	Феварин, Флувоксин, Лувокс, Лувокс CR
Флуоксетин	Прозак, Флуксин, Флуоксикар, Сарафем, Симбмакс
Сертралин	Алевал, Асентра, Золофт, Мистрал, Стимулотон
Циталопрам	Старцитин, Целекса
Эсциталопрам	Ленуксин, Ципралекс, Лексапро
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	
Венлафаксин	Алвента, Велаксин, Велафакс МВ, Веоафакс, Венлаксор, Депрексор, Эффексор, Эффексор XR
Десвенлафаксин	Пристик
Дулоксетин	Цимбалта
Трициклические антидепрессанты	
Амитриптилин	Амитриптилин, Амитриптилин-Боримед, Саротен ретард, Амидид, Амитрил, Элавил, Лимбитрол и др.
Дезипрамин	Норпрамин, Пертофран
Кломипрамин	Анафранил, Клофранил
Имипрамин	Мелипрамин, Тофранил, Прамин, Презамин
Нортриптилин	Памелор, Авентил
Протриптилин	Вивактил
Доксепин	Синекван, Зоналон, Силенор
Тримипрамин	Сурмонтил
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)	
Изокарбоксазид	Марплан
Фенелзин	Нардил
Селегилин	Эмсам, Элдеприл, Зелапар
Транилципромин	Партан
Другие психиатрические лекарственные средства	
Амоксапин	Азендин
Мапротилин	Ладисан, Лудиомил
Нефазодон	Серзон
Тразодон	Десирел, Олепро, Триалодин
Бупропион	Велбутрин, Зибан, АПЛЕНЗИН
Буспирон	Буспар
Вилазодон	Вилбрид
Миртазапин	Миртазен, Ремерон

средство, прием серотонинергического ЛС должен быть незамедлительно остановлен и за пациентом должно быть установлено наблюдение в отношении симптомов проявления токсических реакций со стороны ЦНС на протяжении либо, как минимум, 2 недель (пять недель в случае предшествовавшего приема флуоксетина), либо 24 часов после введения последней дозы линезолида, в зависимости от того, какой из данных моментов наступает ранее.

• В рутинных (обычных) клинических ситуациях, когда оценивается либо предполагается не экстренное назначение линезолида, прием серотонинергических лекарственных средств должен быть прекращен до применения линезолида. Прием большинства серотонинергических лекарственных средств должен быть прекра-

щен, как минимум, за 2 недели до начала терапии линезолидом. Прием флуоксетина, характеризующегося более длительным периодом полувыведения по сравнению с другими ЛС данной группы, должен быть прекращен, как минимум, за 5 недель.

• Возобновление приема серотонинергических лекарственных средств возможно через 24 часа после введения последней дозы линезолида.

• Не следует начинать прием серотонинергических лекарственных средств пациентам, которым назначается линезолид. Назначение возможно не ранее, чем через 24 часа после введения последней дозы линезолида.

• Необходимо обучить пациентов распознавать ранние симптомы серотониновой токсичности со стороны ЦНС и обращаться за незамедлительной консультаци-



ей врача в случае их развития на фоне приема серотонинергических лекарственных средств или линезолида.

Инструкция также дополняется следующей информацией и рекомендациями для пациентов:

- Вам может потребоваться прекратить прием принимаемого серотонинергического лекарственного средства в случае возникновения необходимости приема линезолида. Ваш врач сообщит Вам, когда следует начать прием линезолида после прекращения приема серотонинергического лекарственного средства.

- Не прекращайте прием серотонинергического лекарственного средства до предварительного обсуждения с Вашим лечащим врачом.

- Убедитесь, что лечащий врач знает обо всех принимаемых Вами в данный момент лекарственных средствах. Рекомендуется иметь список принимаемых Вами ЛС в бумажнике или в ином месте, где он может быть в случае необходимости найден.

- Незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу, если у Вас возникло подозрение на проявление следующих симптомов на фоне приема серотонинергических психиатрических ЛС: нарушение деятельности головного мозга (спутанность сознания, гиперактивность, нарушение памяти), судорожные подергивания мышц, избыточное потоотделение, тремор или дрожание, диарея, сложности в координации движений и/или лихорадка.

- В случае возникновения у Вас каких-либо вопросов либо опасений в отношении линезолида либо принимаемых серотонинергических психиатрических ЛС, обращайтесь за консультацией к Вашему лечащему врачу.

Лечение серотониновой токсичности предполагает незамедлительную отмену лекарственных средств, вызвавших данное осложнение, назначение антагонистов 5-HT<sub>2a</sub> рецепторов и стабилизацию автономной нервной системы. Наблюдение за пациентом должно осуществляться до полного исчезновения симптомов серотониновой токсичности.

Таким образом, на сегодняшний день терапия линезолидом требует обязательной оценки сопутствующей терапии и при одновременном приеме пациентом серотонинергических психиатрических средств алгоритм последующих действий определяется кли-

ническим состоянием пациента с учетом имеющихся сведений о риске проявления серотониновой токсичности со стороны ЦНС. Хотя имеющиеся сведения говорят о том, что данные осложнения нечасты, жизнеугрожающий характер серотониновых токсических реакций и уже описанные случаи с летальным исходом требуют от специалистов бдительности по данному вопросу и обязательному соблюдению разработанных рекомендаций.

Обращает на себя внимание тот факт, что о способности линезолида оказывать ингибирующее воздействие на MAO A было известно уже на момент его разработки, однако данный аспект профиля безопасности не был в достаточной степени изучен на дорегистрационном этапе.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. FDA Safety Alert for Human Medical Product. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication – Serious CNS reactions possible when given to patients taking certain psychiatric medications. - 07/26/2011.

2. FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when given to patients taking certain psychiatric medications. - 07/26/2011.

3. Linezolid and Serotonin Syndrome / Davin K. Quinn [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2009. - №11(6). – P. 353-356.

4. Anticipating Potential Linezolid-SSRI Interactions in the General Hospital Setting: An MAOI in Disguise / Christopher L. Sola [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2006. - №81 (3). – P. 330-334.

5. Linezolid and serotonergic drug interactions: retrospective survey / Taylor [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. - №43(2). – P.180-187.

6. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies / Rubinstein E. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. - № 47(4). – P.1824-1831.

**Материал подготовила С.Б. Сеткина**  
**Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория**

**Адрес для корреспонденции:**  
220037, Республика Беларусь  
г. Минск, пер. Товарищеский, 2а,  
УП «Центр экспертиз и испытаний  
в здравоохранении»,  
тел. + 17 299 53 58, rcpl@rceth.by.  
Сеткина С.Б.

Поступила 26.10.2011 г.